

Über lokale Veränderungen nach heteropla-
stischer Injektion fetaler und erwachsener
Herzgewebsfragmente in die Bauchwand von
Meerschweinchen

Vorgelegt von
Hannelore Vömel geb. Ehwaldt
aus Erlangen.

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen.

Dekan : Professor Dr. F. Heim

Referent : Dozent Dr. H. Leonhardt.

Tag der mündlichen Prüfung : 27. 2. 1959.

**Aus dem Anatomischen Institut
der Universität Erlangen**

Direktor: Professor Dr. K. Fr. Bauer

Über lokale Veränderungen nach heteropla-
stischer Injektion fetaler und erwachsener
Herzgewebsfragmente in die Bauchwand von
Meerschweinchen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Hohen Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

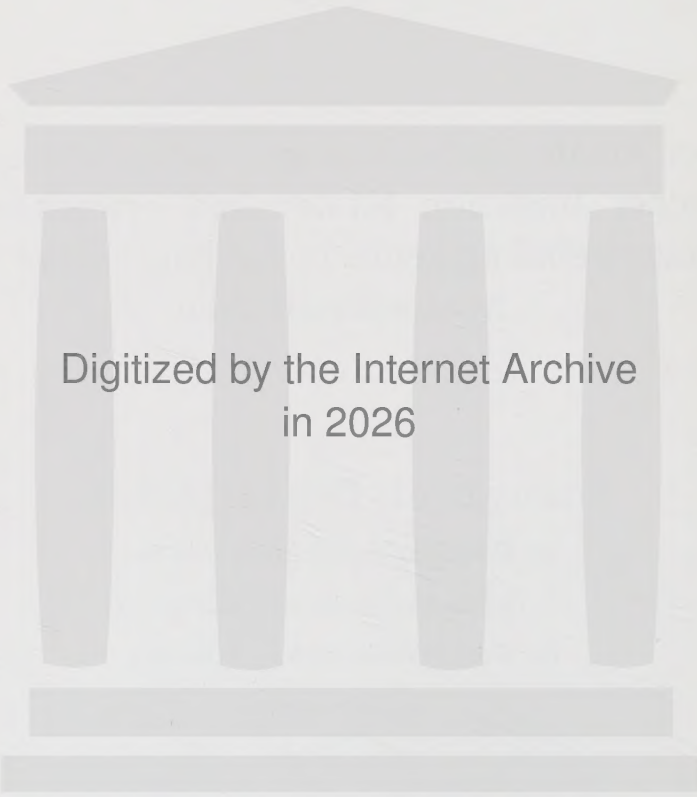
zu Erlangen.



Vorgelegt von

Hannelore Vömel geb. Ehwaldt

aus Erlangen.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung und Fragestellung.

Können erkrankte Organe beim Menschen und bei höheren Vertebraten durch gesunde, die von einem anderen Individuum stammen, ersetzt werden? Diese Frage steht am Anfang einer jahrhundertelangen Reihe von Transplantationsversuchen. Am Ende dieser Entwicklung ergibt sich, als ein neuer Ausgangspunkt gleichzeitig, das Problem: Kann eine parenteral injizierte Zellsuspension auf Organe des Empfängers eine Wirkung ausüben?

Die letzte Frage konnte gestellt werden nach zahlreichen Erfahrungen, die im Verfolgen der ersten gewonnen wurden. Die Medizingeschichte berichtet von einer Zahntransplantation, die Ambroise Paré 1594 glücklich durchgeführt hat. Nach Lexer soll Job-a-Meekren 1682 einen menschlichen Schädeldefekt mit Hilfe eines Knochenstücks vom Hundeschädel geschlossen haben. Über Dauererfolge ist nichts bekannt. Häufiger sind Berichte über Operationen, bei denen ein Körperteil auf eine andere Stelle desselben Individuums verpflanzt wurde. Bekannt ist der Versuch von Bünger 1818, eine durch Lupus zerstörte Nase durch einen Hautlappen aus dem Oberschenkel zu ersetzen. Eine historische Zusammenfassung solcher Versuche, körpereigenes oder körperfremdes Gewebe zu transplantieren, findet sich bei Korschelt 1931.

Es zeigte sich im Verlauf dieser Bemühungen, daß Heterotransplantate (das sind Überpflanzungen zwischen

Angehörigen verschiedener Gattungen) kaum Aussicht haben, einzuheilen. Homoiotransplantate dagegen (Verpflanzungen zwischen verschiedenen Individuen derselben Gattung) zeigten gelegentlich, besonders wenn sie zwischen eineiigen Zwillingen vorgenommen wurden, einen Heilerfolg. Dieser war bei Autotransplantaten, d.h. bei Verpflanzungen eines Teils eines Individuums auf eine andere Stelle desselben Körpers in der Regel gegeben.

Man konnte sich also fragen: Welche Faktoren verbessern oder verschlechtern die Einheilung von Transplantaten? Ist der Anschluß des Transplantates an das Gefäßsystem des Wirtsorganismus entscheidend? Alexis Carrel, der im ersten Dezennium dieses Jahrhunderts erneut das Transplantationsproblem aufgegriffen hatte, versuchte, es durch eine verfeinerte Gefäßnahttechnik zu lösen. Allein, obwohl er in zahlreichen Heterotransplantatversuchen, in denen er ganze Organe verpflanzte, einen ausreichenden Anschluß an die Blutgefäße des Wirtes erzielen konnte, starben die Transplantate doch ab.

Zwei Faktoren zeigten sich schließlich als entscheidend für das Ergebnis der Transplantation:

1.) Das Heteroimplantat wirkt als Antigen auf den Wirtsorganismus und erzeugt in diesem Antikörper, ein Vorgang, der schließlich zur Abstoßung des Implantates führt (Woodruff u. Formann 1950, Stark 1954, Wagenfeld 1954, Medawar 1954). Lehmann und Tamann 1926 versuchten bereits durch Aufspeicherung (Blockierung) des Reticuloendothelialen Systems dessen Antikörperbildungsvermögen zu drücken und damit das Einheilen des

Implantates zu begünstigen. Morpurgo 1927 und Sacerdote 1928 verwandten mit demselben Ziel kolloidale Metalle, Efimov 1954 benutzte artfremdes Eiweiß. Sie erreichten keine dauerhaften Erfolge. Auch die Bemühungen, durch Desensibilisierung des Empfängers für das Spendereiweiß zum Ziele zu gelangen (Rhode 1925, Carmona 1928) blieben ohne wesentlichen Erfolg. Das Heteroimplantat kann nicht zum Einheilen und Weiterwachsen im Wirtsorganismus gebracht werden.

2.) Die mikroskopische Untersuchung von Transplantaten zeigte, daß gelegentlich die Randpartien noch am Leben waren, während bereits zentrale Nekrosen auftraten. Hier entstand die Frage, ob die Größe des Transplantates eine Rolle spielen könne. Enderlen 1921 versuchte durch Einschnitte in das Transplantat dessen Oberfläche zu vergrößern. (Vergl. auch die Bemühungen von Küttner 1912 und Kurtzahn 1923). Die Versuche, ein heteroplastisches Transplantat durch Vergrößerung der Oberfläche zum Einwachsen zu bringen, schlugen ebenfalls fehl. Das war besonders bedauerlich in einer Zeit, in der die Bedeutung der Hormondrüsen erkannt wurde. Die Substitution eines insuffizienten innersekretorischen Organs durch Transplantation wäre zweifellos eine bestmögliche Therapie. Indessen hatten aber gerade die Transplantationsversuche mit innersekretorischen Organen gezeigt, daß selbst bei geringer Verweildauer des Transplantates im Wirtskörper eine Wirkung auf diesen zustande kommt. War sie einer Hormonausschwemmung aus dem zerfallenden Implantat zuzuschreiben oder einer Wirkung des Implantates auf das insuffiziente entsprechende Wirtsorgan?

Das letztere schien nicht ausgeschlossen zu sein. K. Fr. Bauer 1948 stellte die Arbeitshypothese auf, daß mit bestimmter Technik transplantierte heteroplastische Gewebe eine spezifische Wirkung auf die entsprechenden Wirtsorgane ausüben können

(Biologische Resonanz) und machte diese Hypothese zur Grundlage der Frischzelltherapie. Diese Wirkung kann mit einer Induktionswirkung, dem Organisatoreffekt (Spemann 1934) im fetalen Organismus verglichen werden. Wenn es sich nun bei der Implantation um eine Art von Induktionswirkung handelt, so konnte erwartet werden, daß Implantate von fetalem Gewebe eine verstärkte Wirkung zeigen. Damit war das Interesse auf die Implantation fetaler Gewebe oder durch die Technik der Gewebezüchtung entdifferenzierter Gewebe (K.Fr.Bauer 1948) hingelenkt. Unter Beachtung aller früheren Transplantations-Erfahrungen mußte diese Implantationstechnik dann folgende Bedingungen erfüllen: Die Transplantate mußten eine möglichst große Oberfläche besitzen, d.h. möglichst klein sein, und in möglichst geringem Maße als Antigene wirken. Die erste Forderung wurde erreicht durch Zerstückeln des Transplantatgewebes bis auf kleine Zellkomplexe, wie sie in der Gewebezüchtung bei Explantaten Verwendung finden (s.K.Fr. Bauer, Methodik der Gewebezüchtung, 1954!). E.Knake 1955 versuchte das in der Frischzelltherapie verwandte Prinzip der großen Oberfläche mit Hilfe von 150 - 300 μ dicken Schnitten bei Transplantationen zu verwirklichen und erreichte in der Tat auch einen verbesserten Implantationserfolg. Die zweite Forderung erfüllte sich schon in dem Bestreben, im Hinblick auf die vermutlich größere "Biologische Resonanz" fetales oder in der Gewebezüchtung entdifferenziertes Gewebe zu injizieren. So konnte Poronato 1953 zeigen, daß heteroplastisches embryonales Gewebe in der Augenkammer von Meerschweinchen sogar wächst. Billingham 1953 beschrieb, daß das fetale Transplantationsbett umgekehrt eine völlige Verträglichkeit gegenüber fremdem Gewebe aufweist. Bei einer Transplantation im Frühembryonalstadium entsteht sogar eine erhöhte Toleranz gegenüber späteren Transplantationen.

Bei der großen praktischen Bedeutung, die dieser jüngste Sproß der Transplantationstechnik, die Frischzelltherapie heute besitzt, erscheint es interessant, die einzelnen Faktoren, die ihre Methode bestimmen, weiter zu untersuchen. Es wurde deshalb der vorliegenden Arbeit die Frage zugrunde gelegt: Wie verhält sich heteroplastisches fetales Herz-Frischzellimplantat am Ort der Injektion im Unterschied zu heteroplastischem erwachsenem Herz-Frischzellimplantat?

Material und Methode.

Als Ausgangsmaterial der fetalen Heterotransplantate dienten die Herzen von 9 etwa 18 Tage alten Kaninchenfeten, die alle einem einzigen Muttertier entnommen worden waren. Die erwachsenen Heterotransplantate wurden aus dem Herzen des Muttertieres hergestellt. Die Implantate wurden 28 etwa 10 Wochen alten Meerschweinchen injiziert.

Das gravide Kaninchen wurde durch Nackenschlag getötet, die Herzen der Feten und das Herz des Muttertieres steril präpariert und auf einer mit Ringerlösung befeuchteten Glasplatte mit Starmessern in Gewebsstücke von ca. 1 mm Kantenlänge zerschnitten (Technik s. K.Fr.Bauer 1954). Die fetalen Herzmuskelfragmente spritzte ich mit Hilfe einer Recordspritze intramuskulär in die rechte Bauchseite von 13 Meerschweinchen, die erwachsenen Herzmuskelfragmente in die linke Bauchseite von 15 Meerschweinchen. Jede Injektion bestand aus 0,3 ccm einer Suspension, die 0,1 ccm feste Bestandteile (Muskelgewebe) in Ringerlösung enthielt.

9 Tage nach der Injektion wurden alle Versuchstiere in

Äther getötet, die am Injektionsort entstandenen Tumoren in situ von der Peritonealseite her beurteilt und fotografiert, dann mit der Schere aus der Bauchwand herausgeschnitten und die so gewonnenen Präparate in Susa fixiert.

Zur Herstellung der histologischen Schnitte wurden die Präparate über aufsteigende Alkoholreihe, Methylbenzoat-Celloidin in Paraffin eingebettet und in 10 μ dicke Schnitte zerlegt. Gefärbt wurde mit Hämatoxylin-Eosin.

Makroskopische Befunde.

Am 9. Tag nach der Implantation ergaben sich bei Betrachtung der Implantate von der peritonealen Bauchwandseite her folgende Befunde (Vergl. Tabelle I!) In einigen Fällen war ein deutlich sichtbarer Implantationstumor dunkel verfärbt. Seine Umgebung zeigte eine 5 - 20 mm im Durchmesser betragende intensive scharf begrenzte und unregelmäßig gestaltete violettblaue Verfärbung (Stadium I). Abb. 1 und 2. In anderen Fällen war die Reaktion der Umgebung relativ schwach und betrug weniger als 5 mm im Durchmesser (Stadium II). Abb. 3 und 4. Schließlich fand man bei mehreren Versuchstieren die Implantatstumoren grauweißlich durch das Peritoneum hindurchschimmern, das selbst keinerlei Verfärbung erkennen ließ (Stadium III). Abb. 5 und 6. Bei zwei Tieren konnte das Implantat nicht mehr aufgefunden werden. Die Tabelle I zeigt, welche Stadien bei den einzelnen Versuchen gefunden wurden. Die Tabelle 2 bringt eine Zusammenfassung dieser Befunde!

Tabelle I.

Makroskopische Befunde bei Betrachtung der Implantate von
der Peritonealseite her.

Versuch Nr.	Herzgewebe	Stadium
1	erwachsen	Implantat unauffindbar
2	"	III
3	"	I
4	"	I
5	"	II
6	"	I
7	"	III
8	"	III
9	"	I
10	"	I
11	"	III
12	"	III
13	"	Implantat unauffindbar
14	"	III
15	"	I
16	fetal	III
17	"	III
18	"	II
19	"	III
20	"	III
21	"	III
22	"	III
23	"	III
24	"	II
25	"	III
26	"	I
27	"	III
28	"	III

Tabelle 2

Zusammenfassung der Befunde aus Tabelle 1 .

	Stadium I	Stadium II	Stadium III
erwach- sene Implant.	6	1	6
fetale Implant.	1	2	10

Fasst man die Reaktionsstadien I und II, die sich nur im Ausmaß der Veränderungen unterscheiden zu einer Gruppe " Reaktion positiv " zusammen und stellt sie der Gruppe III " Reaktion negativ " gegenüber, so ergibt sich die Aufstellung der Tabelle III .

Tabelle III .

Positive und negative Reaktion.

	Reaktion positiv (Stadium I u. II)	Reaktion negativ (Stadium III)
erwachsene Implantate	7	6
fetale Implantate	3	10

Die statistische Auswertung dieser Befunde erfolgt nach Rosemann 1948 anhand des Vierfelderschemas mit Hilfe folgender Formel: $\chi^2 = \frac{(\alpha \cdot \delta - \beta \cdot \gamma)^2 \cdot n}{n_1 \cdot n_2 \cdot n_3 \cdot n_4}$

$$\text{Berechnung: } \chi^2 = \frac{(70 \cdot 18)^2 \cdot 26}{7 \cdot 3 \cdot 6 \cdot 10} = \frac{52^2 \cdot 26}{21 \cdot 60} = \frac{2574 \cdot 24}{1260} = 53,3$$

Aus der Tabelle 20 bei Hosemann (3σ -Äquivalente für $\frac{\chi^2}{nL}$) ergibt sich, daß bei einem Freiheitsgrad im Vierfelderschema eine statistische Sicherung vorhanden ist, wenn $\chi^2 > 9,000$ ist. (m =Anzahl der Gliederpaare -1).

Die 7 positiven Reaktionen bei erwachsenen Implantaten sind demnach gegenüber den nur 3 positiven Reaktionen bei fetalen Implantaten statistisch gesichert.

Mikroskopische Befunde.

(Die Abbildungen sollen die geschilderten Befunde veranschaulichen. Die Befunde gleichen sich innerhalb der einzelnen Reaktionsstadien weitgehend. Es erübrigt sich deshalb, jedes Präparat abzubilden.)

Erwachsene Herzimplantate.

Versuch Nr. 2: Der Tumor ist ca 3 x 3 mm groß und besteht vorwiegend aus Polyblasten und Fibroblastenzügen, zwischen denen homogenisierte Reste des Implantates liegen. Die Polyblastenbildung findet man auch im interstitiellen Bindegewebe der Muskulatur sowie in sehr geringem Maße direkt unter dem Peritoneum.

Versuch Nr. 3: Der unscharf begrenzte Tumor ist ca. 5 x 2 mm groß und liegt teils im subkutanen Bindegewebe, teils zwischen den Muskelschichten der Bauchwand. Er enthält wenig homogen färbbare Reste des Implantates und besteht vorwiegend aus Polyblasten und Fibroblasten. Im subcutanen Bindegewebe findet sich eine beginnende Abszedierung, gekennzeichnet durch eine verhältnismäßig scharf umschriebene Ansammlung von Leukozyten. Die bindegewebige Reaktion setzt sich weit in die Umgebung hinein in den intermuskulären Septen fort und ist im subperitonealen Bindegewebe stark ausgebildet.

Versuch Nr. 4: Das ca 3 x 3 mm große Implantat ist ödematös aufgelockert und unscharf begrenzt. Stränge reaktiven Bindegewebes setzen sich in die Umgebung hinein fort. Der zentrale Teil des Tumors besteht vorwiegend aus Polyblasten und Fibroblasten sowie einzelnen Granulozyten. Die Reste des Implantates sind schollig zerfallen und enthalten Kerntrümmer.

Versuch Nr. 5: Der Tumor ist ca 3 x 4 mm groß und liegt zwischen den Schichten der Bauchwandmuskulatur. Abb. 7 . Reste des Implantates sind schollig umgewandelt, die Kerne pyknotisch verändert. Polyblasten und leukozytäre Elemente sind in das Implantat eingedrungen. Im Implantationstumor sieht man polymorphkernige Granulozyten in großer Zahl sowie Polyblasten. Einzelne Züge von Fibroblasten dringen vom Rande her gegen das Zentrum vor. Abb. 8 . An der Bildung dieser reaktiven Zellen haben das subkutane Bindegewebe und in geringem Maße auch das subperitoneale Bindegewebe teil, in dem man vorwiegend Polyblasten findet.

Versuch Nr. 6: Der Tumor wird aus mehreren Ansammlungen von reaktiven Bindegewebszellen (vornehmlich Polyblasten) und eingewanderten Granulozyten gebildet, ist scharf begrenzt und treibt die Bauchwand an vielen Stellen auf. Über reaktiv veränderte intermuskuläre Bindegewebssepten stehen die einzelnen Reaktionszentren miteinander und mit entfernter liegenden kleineren Zellnestern in Verbindung. An einzelnen Stellen findet man schollig zerfallene Reste des implantierten Gewebes, in denen auch Leukozyten vorkommen.

Versuch Nr. 7: Der Tumor ist ca 3 x 4 mm groß. Reste des Implantates stellen sich als homogene Massen dar und sind unscharf begrenzt. Im reaktiven Gewebe treten leukozytäre Elemente, vorwiegend aber Polyblasten und Fibroblasten auf. Die reaktiven Veränderungen setzen sich nur wenig in die Bindegewebssepten der Muskulatur fort.

Versuch Nr. 8: Das Präparat zeigt einen Schnitt durch den

Rand des reaktiven Tumors und läßt erkennen, daß die bindegewebige Reaktion sich in geringem Maße in die Bindegewebssepten hinein fortsetzt.

Versuch Nr. 9: Das Implantat misst ca 7 x 8 mm. Es liegt zwischen den Schichten der Bauchmuskulatur, setzt sich aber in einzelnen reaktiven Bindegewebssträngen bis weit in die Umgebung hinein fort. Abb. 9 . Der Tumor ist vorwiegend durch Polyblasten und Fibroblasten gebildet. Stellenweise treten vermehrt Granulozyten und Lymphozyten auf. Abb. 10 . Vom Implantat sind einige schollig zerfallene Reste zu sehen. Auch im subkutanen Bindegewebe und im subperitonealen Bindegewebe sieht man, besonders stark um die Gefäße herum, Bindegewebsreaktion.

Versuch Nr. 10: Der reaktive Tumor ist ca 3 x 7 mm groß und liegt zwischen den ödematös aufgetriebenen und in geringem Maße zellig infiltrierten Bindegewebsschichten der Bauchwandmuskulatur. Geringe Reste des schollig zerfallenen Implantates sind von Polyblasten und einzelnen polymorphkernigen Granulozyten überwuchert. Im übrigen besteht der Tumor aus Polyblasten und Fibroblasten. Die Bindegewebsreaktion ist besonders stark im subperitonealen Bindegewebe ausgebildet und führt dort zur Ansammlung von größeren Zellnestern.

Versuch Nr. 11: Ein ca 3 x 4 mm großer Tumor erscheint im Übersichtsbild unscharf begrenzt. Er liegt zwischen den Schichten der Muskulatur. Die reaktiven Bindegewebelemente, Polyblasten, Fibroblasten, vereinzelt Granulozyten, erstrecken sich eine kurze Strecke in die Interstitien der Muskulatur hinein. Reste des Implantates erscheinen als homogen gefärbte Schollen, in denen Kernreste liegen, und sind von Granulationsgewebe durchsetzt.

Versuch Nr. 12: Der Tumor ist 2 x 3 mm groß und durch Fibroblasten und vereinzelte kollagene Fäserchen verhältnismäßig scharf begrenzt. Es finden sich in ihm wenig leukozytäre Elemente, dagegen Fibroblasten und Polyblasten in größerer Zahl.

Vom Implantat ist nichts mehr nachzuweisen.

Versuch Nr. 14: Der histologische Schnitt geht durch den Rand des Implantates und zeigt eine Reaktion des interstitiellen Bindegewebes, die in der Hauptsache in der Ausbildung von Polyblasten besteht und sich wenig in die Bindegewebssepten der Muskulatur hinein fortsetzt.

Versuch Nr. 15: Der Tumor ist ca 5 x 5 mm groß und wird zentral von Polyblasten und verhältnismäßig wenig Granulozyten gebildet, die die Reste des Implantates überwuchern und umgeben. Die bindegewebige Reaktion setzt sich weit ins interstitielle Bindegewebe der Muskulatur hinein fort und zeigt sich besonders deutlich unmittelbar unter der Peritoneum.

Fetale Herzimplantate.

Versuch Nr. 16: Der Implantationstumor ist 1 x 3 mm groß und liegt in den Muskelschichten der Bauchwand. In geringer Menge treten Polyblasten und Fibroblasten zwischen den zerfallenden Resten des Implantates auf.

Versuch Nr. 17: Der Tumor misst ca 1 x 2 mm. Es finden sich in ihm vereinzelte Reste von Implantationsgewebe, die, selbst strukturlos, von Fibroblasten besetzt sind. Das Tumorgewebe besteht im Zentrum aus mäßig vielen Granulozyten und Lymphozyten sowie aus Polyblasten und Fibroblasten, die an einzelnen Stellen sich zu fischzungenartigen Bündern vereinigen. Das Granulationsgewebe ist gut beirrost und durchbricht nicht die Schichten der Muskulatur.

Versuch Nr. 18: Ein 4 x 3 mm großer Tumor, der sich um das Implantat gebildet hat, liegt zwischen den Schichten der Bauchwandmuskulatur. Vom Implantat sind nur noch geringe schollig zerfallene Reste nachzuweisen, deren Zellkerne starke Pyknose aufweisen. Rundzellen in großer Zahl sind in das Implantat eingedrungen. Im Bindegewebe zwischen den Bauchwandmuskeln finden sich Ansammlungen von polymorphkernigen Granulozyten und Lymphozyten sowie in größerer Menge Polyblasten. Aus der Umgebung dringen einzelne Kapillaren gegen das Implantat zu vor. Die bindegewebige Reaktion erreicht an einzelnen Stellen das

subperitoneale Bindegewebe.

Versuch Nr. 19: Der Tumor ist ca 1 x 2 mm groß. Die Reste des implantierten Gewebes sind an einigen Stellen als homogene Schollen noch zu erkennen. Im reaktiven Tumor finden sich polymorphkernige Granulozyten, Lymphozyten und reichlich Polyblasten. Das reaktive Gewebe setzt sich nicht in die bindegewebigen Interstitien der Muskulatur hinein fort.

Versuch Nr. 20: Ein ca 2 x 4 mm großer Tumor liegt zwischen den Muskelschichten der Bauchwand. In seinem Zentrum sind hyalinisierte Reste des Implantates zu sehen, dicht mit reaktiven Zellen besiedelt. Der Tumor besteht zum geringeren Teil aus leukozytären Zellen, in der Masse jedoch aus Fibroblasten. Abb. 12 . Die Peripherie zeigt einige neugebildete Kapillaren und kollagene Fasern. Der Tumor ist gut abgegrenzt und erreicht an keiner Stelle das subkutane oder subperitoneale Bindegewebe.

Versuch Nr. 21: Zwischen den Schichten der Muskulatur findet sich eine geringfügige Infiltration von leukozytären Zellen und Polyblasten. An einzelnen Stellen beobachtet man Fibroblasten. Reste des Implantates stellen sich als homogene Schollen dar. Die bindegewebige Reaktion ist so gering, daß ein Tumor von nennenswerter Größe nicht zustande kam.

Versuch Nr. 22: Der Tumor ist ca 2 x 2 mm groß und gut abgegrenzt. Er liegt zwischen den Schichten der Bauchwandmuskulatur. Um schollig zerfallene Reste des Implantates findet man einige leukozytäre Zellen sowie Polyblasten. Das reaktive Gewebe wird vorwiegend aus Fibroblasten und Polyblasten gebildet. Geringe Reaktion im interstitiellen Bindegewebe der Muskulatur.

Versuch Nr. 23: Der Tumor ist ca 1 x 1 mm groß und besteht aus einer geringfügigen Infiltration des interstitiellen Bindegewebes zwischen den Muskelschichten mit einzelnen polymorphkernigen Granulozyten sowie mit Polyblasten und wenig Fibroblasten. Vom Implantat ist nichts mehr nachzuweisen.

Versuch Nr. 24: Der Implantationstumor ist ca 2 x 3 mm groß und liegt zwischen den Schichten der Bauchwandmuskulatur. Die Implantatstückchen zeigen keine Strukturen mehr und sind von wenig Granulozyten und reichlich Polyblasten dicht besiedelt. Ihre Abgrenzung gegen das umgebende Granulationsgewebe ist unscharf. Die reaktive Zellinfiltration setzt sich in das umgebende perivaskuläre Bindegewebe hinein fort und erreicht an wenigen Stellen das subperitoneale Bindegewebe.

Versuch Nr. 25: Der Implantationstumor misst 1 x 3 mm . Er liegt zwischen den Muskelschichten der Bauchwand und wird aus leukozytären Elementen, Polyblasten und Fibroblasten gebildet. Vom Implantat sind nur noch hyalinisierte Reste sichtbar. Der Tumor ist gut abgegrenzt.

Versuch Nr. 26: Der Tumor ist 4 x 5 mm groß und liegt in der Bauchwandmuskulatur. Man findet in ihm schollig zerfallene Reste des Implantates, die nur noch Kernschatten und pyknotische Reste von Kernen erkennen lassen und von den Zellen des Tumors überwandert wurden. In diesem finden sich wenig leukozytäre Elemente, dagegen viele Polyblasten und vor allem am Rande des Tumors eine stärkere Ausbildung von Fibroblasten. Die Bindegewebsreaktion reicht in die Interstitien der Muskulatur hinein bis ins subperitoneale Bindegewebe.

Versuch Nr. 27: Der Tumor ist ca 3 x 4 mm groß. Er enthält unscharf begrenzte Reste des implantierten Gewebes, die, mit Ausnahme von Kerntrümmern keine Eigenstruktur erkennen lassen und von polymorphkernigen Granulozyten, Lymphozyten und Polyblasten durchsetzt sind. Im umgebenden reaktiven Gewebe herrschen Polyblasten und Züge von Fibroblasten vor. Am Rande des Tumors kam es zur Bildung von kollagenen Fäserchen. Die reaktiven Erscheinungen setzen sich nicht in die Interstitien der Muskulatur hinein fort.

Versuch Nr. 28: Der Tumor ist ca 1 x 2 mm groß. Er liegt zwischen den Schichten der Bauchwandmuskulatur. Abb. 13 . Reste der Implantatstückchen sind durch hyalinisierte, stark

eosinophile Brocken gekennzeichnet, die von den Zellen des reaktiven Tumors besiedelt wurden. Der Tumor ist gut begrenzt und durchbricht nicht die Schichten der Bauchwandmuskeln.

Besprechung der Befunde. Ergebnisse.

Die histologische Untersuchung der fetalen und der erwachsenen Implantate ergibt einige beiden Reihen gemeinsame Befunde. In beiden Versuchsreihen treten in den reaktiven Tumoren massenhaft Polyblasten (Maximow) auf, die, aus Blutzellen, Endothelien oder dem Adventitiagewebe der Gefäße hervorgegangen, eine Aktivierung des Gefäß-Bindegewebsapparates anzeigen und in der Bildung von Antikörpern Abwehrfunktionen besitzen sollen bzw. als Makrophagen an der Aufräumung von Gewebsresten beteiligt sind. (Vergl. die Untersuchungen von Maximow 1902 sowie die Darstellung im Handb. mikroskop. Anat., Bd. II/1). Eine beginnende bindegewebige Abkapselung des reaktiven Herdes lassen die besonders in der Peripherie der Implantate vermehrt auftretenden Fibroblasten erkennen. Stellenweise sieht man in beiden Versuchsreihen leukozytäre Elemente aus dem peripheren Blut auftreten. Am Rande der Implantations-tumoren beobachtet man gelegentlich Kapillaraussprossungen. Auch die Veränderungen in den Implantaten selbst gleichen in beiden Versuchsreihen einander. Immer ist die Eigenstruktur der Implantate weitgehend zerstört. Es finden sich schollig zerfallene Gewebsreste, die keinerlei Muskelfaserstruktur mehr erkennen lassen und in denen pyknotische Zellkerne, Kernschatten oder Kerntrümmer liegen.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Versuchsreihen zeigt sich in der unterschiedlichen Beteiligung des interstitiellen Gefäß-Bindegewebes der Bauchwandmuskulatur

an der Ausbildung der genannten reaktiven Zellen. Während in nur zwei der fetalen Implantationsversuchen dieses Gefäßbindegewebe in der weiteren Umgebung des Tumors Veränderungen zeigt, finden sich in den meisten Versuchen, in denen erwachsenes Herzgewebe gespritzt worden war, starke Infiltrate von Polyblasten in den Interstitien. Häufig sieht man in der weiteren Umgebung der erwachsenen Gewebsimplantate, besonders stark in der unmittelbaren Umgebung von kleinen Arterien und Venen sowie im Epineurium kleiner Nerven, Ansammlungen von Polyblasten, die stellenweise auch größere Zellnester bilden. Diese Veränderungen erstrecken sich in vielen Fällen (Stadium I) bis ins subkutane und subperitoneale Bindegewebe. Die blau-rote Verfärbung, die man, mehr oder weniger stark ausgeprägt (Stadium I und II) an der Bauchwandinnenseite unter dem Peritoneum liegend bei den Versuchen mit erwachsenem Herzgewebe makroskopisch beobachten konnte, stellen sich unter dem Mikroskop als mehr oder weniger stark ausgeprägte interstitielle Reaktionen dar. Den statistisch zu sichernden Unterschieden zwischen fetalen und erwachsenen Implantaten entsprechen demnach auch mikroskopisch nachweisbare Unterschiede. Dem Stadium I (bzw. der "positiven Reaktion") entspricht eine vermehrte Ansammlung von phagozytierenden Elementen (Polyblasten, Makrophagen) am Implantationsort und in dessen Umgebung.

Welche Bedeutung hat diese Reaktion? Sie kann als Ausdruck einer Antigen-Antikörperreaktion am Implantationsort aufgefasst werden. Schon Metschnikoff machte in Untersuchungen 1912-1921 wahrscheinlich, daß Retikuloendothelien, Makrophagen, Lymphozyten und Plasmazellen Antikörper produzieren. Nach neueren Untersuchungen stellt sich die Bedeutung der Makrophagen im Antigen-Antikörperbildungsprozess folgendermaßen dar. (Vergl. hierzu auch Scheiffarth 1956). In den Makrophagen findet sich zwar weder eine höhere Konzentration von Antigen noch von Antikörper, als in anderen Zellen (Coons und Mitarbeiter 1942-55). Tatsächlich können die Makrophagen jedoch insofern eine Rolle bei der Bildung von Antikörpern spielen, als sie korpus-

kuläres Material zu speichern (Kaplan, Coons, Deane 1950) und zu zerkleinern (Ehrich und Harris 1945), also korpuskuläre Antigene in molekulare Antigene zu zerlegen vermögen. Die Antigene haben damit (in molekularer Grösse) die Möglichkeit, die Bildung von Plasmazellen anzuregen, die während ihrer Reifung Antikörper bilden, die gegen das induzierende Antigen gerichtet sind.

Demnach ist also die eingangs gestellte Frage so zu beantworten: Fetales heteroplastisches Herzgewebe ist in geringerem Maße ein Antigen für den Wirtsorganismus, als erwachsenes heteroplastisches Herzgewebe. Das kann aus dem makroskopischen und mikroskopischen Befund unter Beachtung neuerer Forschungsergebnisse geschlossen werden.

Leonhardt, Mosler und Haug 1956 zeigten bereits, daß auch durch Tiefgefrieren bzw. Kochen abgetötetes heteroplastisches erwachsenes Gewebe geringere lokale reaktive Erscheinungen hervorruft, als frisches erwachsenes heteroplastisches Gewebe. E. Popp 1955 konnte dasselbe für durch Alkoholfixierung abgetötetes Gewebe nachweisen. In Bezug auf seine geringe örtliche Reaktionswirkung gleicht also das fetale heteroplastische Implantat eher dem abgetöteten heteroplastischen erwachsenen Implantat als dem frischen heteroplastischen erwachsenen Implantat. Für die in der Frischzelltherapie angestrebte Wirkung des Implantates auf das entsprechende Organ des Wirtsorganismus ist hiermit jedoch noch nichts gesagt. Gelingt es in späteren Untersuchungen, nachzuweisen, daß das fetale lebende heteroplastische Implantat eine Wirkung auf Organe des Wirtsorganismus ausübt, die abgetötete Implantate nicht hervorzubringen vermögen, so wäre damit erwiesen, daß die Frischzellwirkung eben nicht als Antigen-Antikörperbildungsvorgang aufzufassen ist. So mag diese vorliegende Untersuchung einen kleinen Schritt weiter hinführen zur Klärung der induktiven Wirkung, der "Biologischen

Resonanz" (K.Fr.Bauer) von Frischzellimplantaten.

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Frage untersucht, wie sich heteroplastische Herz-Frischzellimplantate fetaler Herkunft im Unterschied zu heteroplastischen Implantaten von erwachsenem Herzgewebe am Orte der Implantation verhalten. Es wurden 13 Meerschweinchen mit fetalen und 15 Meerschweinchen mit erwachsenen Herzzellen beimpft. Der makroskopische Befund zeigte einen statistisch zu sichernden Unterschied derart, daß die erwachsenen Herzzellen einen grösseren reaktiven Tumor hervorrufen als die fetalen Zellen. Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß diesem Tumor phagozytäre Elemente entsprechen, die als Ausdruck einer Antigen-Antikörperwirkung aufgefasst werden müssen.

Abbildungen.

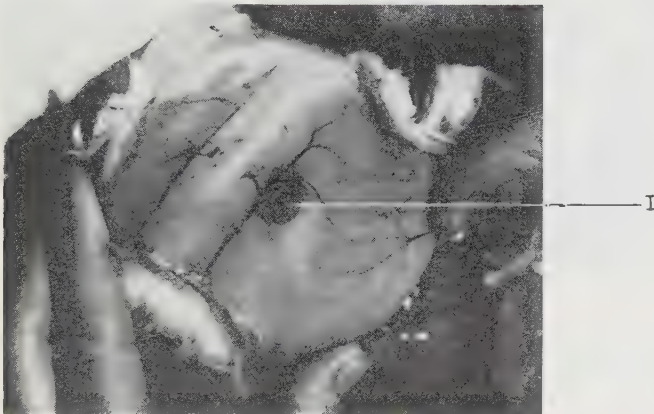


Abb.1: Versuch Nr.4, Stadium I. Implantat (erwachsenen Herzgewebe) = I von der Peritonealseite her gesehen.



Abb.2: Versuch Nr.6, Stadium I. Implantat (erwachsenes Herzgewebe) = I von der Peritonealseite her gesehen.



Abb.3: Versuch Nr.5, Stadium II. Implantat (erwachsenes Herzgewebe) = I von der Peritonealseite her gesehen.

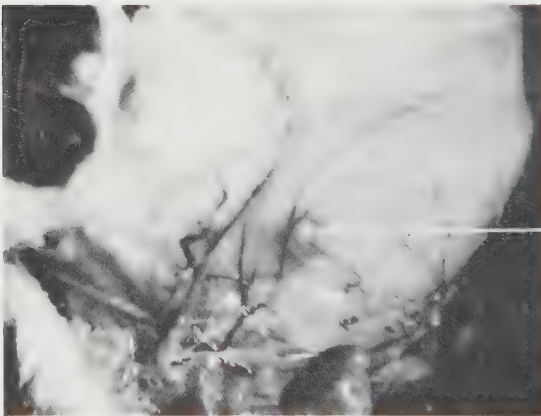


Abb.4: Versuch Nr.18, Stadium II. Implantat (fetales Herzgewebe) = I von der Peritonealseite her gesehen.

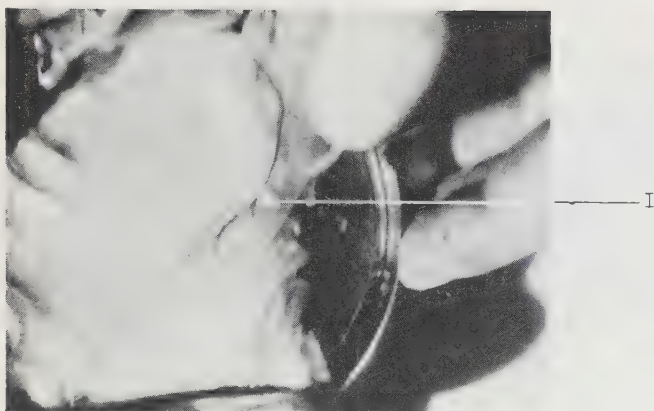


Abb.5: Versuch Nr.22, Stadium III. Implantat (fetales Herzgewebe) = I von der Peritonealseite her gesehen.

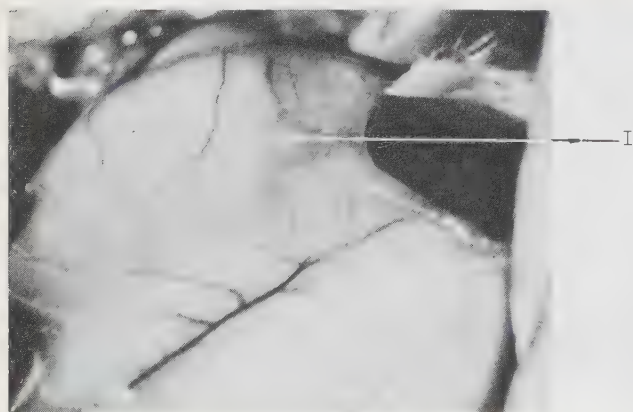


Abb.6: Versuch Nr.23, Stadium III. Implantat (fetales Herzgewebe) = I von der Peritonealseite her gesehen.

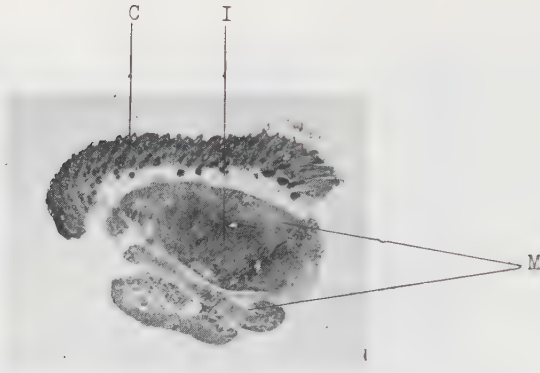


Abb.7: Versuch Nr.5, Stadium II (erwachsenes Herzgewebe).
 I = Implantationstumor, M = Bauchwandmuskulatur, C =
 Cutis. Fix.Susa, Färbg. H.E., Panphot Obj. f = 4,5 cm,
 Ok. 9 .

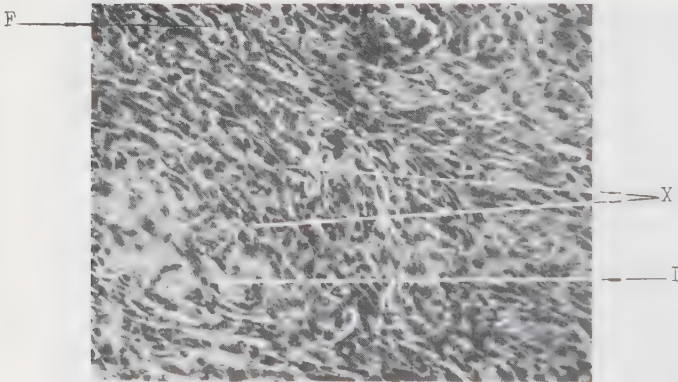


Abb.8: Versuch Nr.5, Stadium II (erwachsenes Herzgewebe).
 I = Implantationsreste, besiedelt von Polyblasten = X.
 F = Fibroblastenzüge.
 Fix.Susa, Färbg. H.E. Panphot Obj.8, Ok.9 .

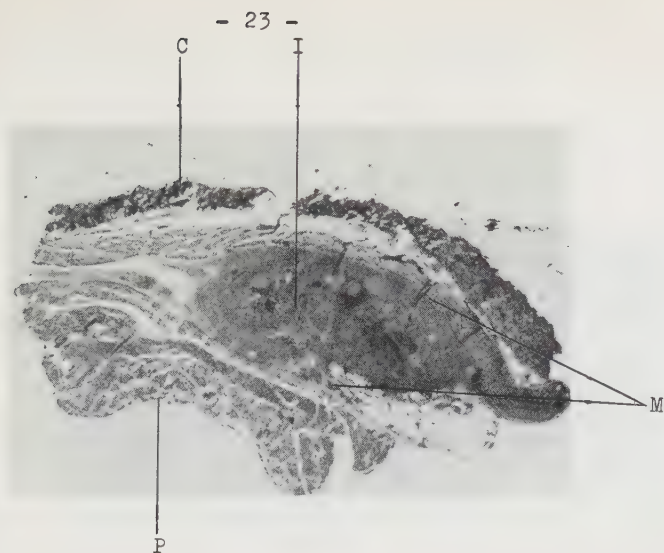


Abb.9: Versuch Nr.9, Stadium I (erwachsenes Herzgewebe).

I = Implantationstumor, M = Bauchwandmuskulatur,

C = Cutis, P = Peritonaeum.

Fix,Susa, Färbg. H.E. Panphot Obj. f = 4,5 cm, Ok. 9 .

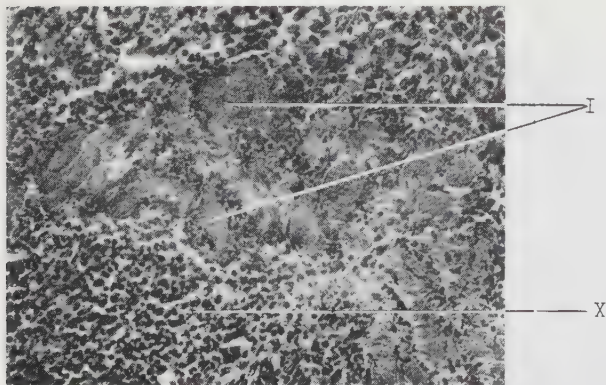


Abb.10: Versuch Nr.9, Stadium I (erwachsenes Herzgewebe)

I = Implantatreste. X = Polyblasten und leukozytäre Elemente. Fix.Susa, Färbg. H.E. Panphot Obj. 8, Ok 9 .

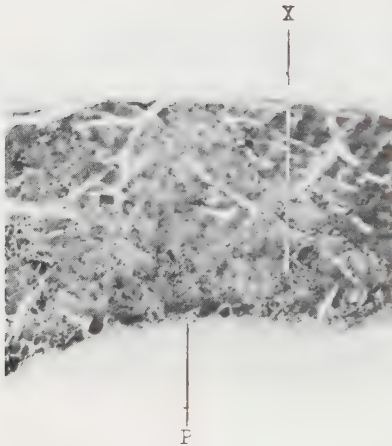


Abb.11: Versuch Nr.15, Stadium I (erwachsenes Herzgewebe).
Nester von Polyblasten = X in den bindegewebigen
Septen der Muskulatur und im subperitonealen Binde-
gewebe. P = Peritoneum. Fix.Susa, Färbg. H.E. Obj.16,
Ok. 9 .

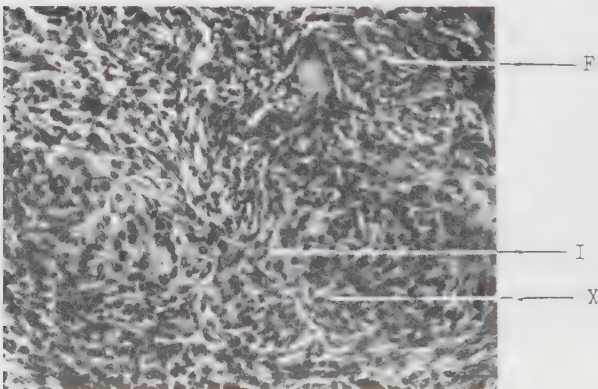


Abb.12: Versuch Nr. 20, Stadium III (fetales Herzgewebe).
I = Implantatreste, besiedelt von Polyblasten = X.
F = Fibroblastenzüge, die aus der Umgebung einwachsen.
Fix.Susa, Färbg. H.E. Panphot Obj. 8, Ok. 9 .

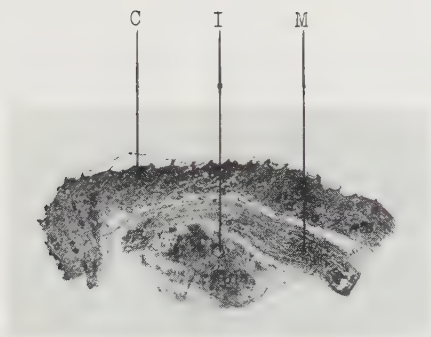


Abb.13: Versuch Nr.28, Stadium III (fetales Herzgewebe)
I = Implantationstumor, M = Bauchwandmuskulatur,
C = Cutis. Fix.Susa, Färbg. H.E. Panphot Obj. f =
4,5 cm, Ok. 9 .

Literatur.

- Bauer, K. Fr.: Über in-vitro-Züchtung endokriner Drüsengewebe zum Zwecke der Reimplantation in den menschlichen Organismus.
Helvet. med. acta 15 (1948)
- Bauer, K. Fr.: Über therapeutische Anwendung von Gewebekulturen bei inneren Erkrankungen.
Med. Monatsschr. 452 (1949)
- Bauer, K. Fr.: Über Begriff und Entwicklung der Frischzelltherapie.
Dtsch. med. Wschr. 79, 246 (1954)
- Bauer, K. Fr.: Methodik der Gewebezüchtung.
Stuttgart 1954
- Billingham, R. E., L. Brent u. P. B. Medawar: Actively acquired tolerance of foreign cells.
Nature 172, 603 (1953)
Ref. Ber. wiss. Biol. 88, 234 (1954)
- Bünger, : Gelungener Versuch einer Nasenbildung aus einem völlig abgetrennten Hautstück aus dem Beine.
Graefe u. Walthers Journal der Chirurgie und Augenheilkunde,
4, 569 (1823)
- Carmona, L. : Sugli innesti cutanei auto-omo-ed eteroplastici.
Ann. Ital. Chir. 6 (1927) Zitiert nach Korschelt.
- Carmona, L. : Oli innesti di tiroide di cute in animali sensibilizzati.
Arch. Ital. Chir. 21 (1928) Zitiert nach Korschelt.
- Carrel, A. : Suture of blood-vessels and transplantation of organs. Vortrag, gehalten anlässlich der Verleihung des Nobelpreises 1912; Stockholm 1913 .
- Coons u. Mitarbeiter: Zit. n. Scheiffarth.
- Efimov, N. I.: Echte Anheilung eines homoplastischen Haut-Transplantates bei Ratten. Dokl. Akad. Nauk SSSR, M. S.,
91, 977 .
Ref. Ber. wiss. Biol. 90, 321 (1954)
- Ehrlich, W. E.: Die zellularen Bildungsstätten der Antikörper.
Kli-Wo 33, 315 (1955) Vortrag auf der Tagung der Dtsch. Ges. f. Naturforschung 1954 in Freiburg, Brg.

- Ehrich, W.E. u. Harris, T.: Formation of Antibodies in Popliteal Lymph node in Rabbits. J.exper.Med. 76, 335 (1942)
Zit.n. Scheiffarth.
- Hosemann, : Die Grundlagen der statistischen Methoden für Mediziner u. Biologen. Stuttgart 1949.
- Job-a-Meekren 1682: S.Lexer.
- Kaplan, M.H., Coons, A.H. u. Dane, H.W.: Localization of Antigen in Tissue Cells; Cellular Distribution of Pneumococcal Polysaccharides Types II and III in mouse. J.exper.Med. 91, 15 (1949)
- Knake, E. : Über die Immunitätshypothese von der Transplantabilität körperfremder normaler Gewebe. Virchows Arch. 327, 509 (1955)
- Knake, E. : Über Heterotransplantationsexperimente und einige Folgerungen für die Auffassung der Gewebeträglichkeit. Virchows Arch. 327, 533 (1955)
- Korschelt, E.: Regeneration und Transplantation. 2 Bde. Berlin 1931 .
- Kurtzahn, H. : Hodenverpflanzungen im Tierexperiment nebst klinischen Bemerkungen über Transplantation durch Injektion. Arch.klin.Chir. 126, 536 (1923)
- Küttner, H. : Verimpfung an Stelle der Transplantation hochwertiger Organe. Zentralbl.f.Chirurgie, Nr.12 (1912)
- Lehmann u. Tammann, H.: Homoplastische Hauttransplantation an Mäusen. Arch.f.klin.Chir. 138 (1925)
- Lehmann u. Tammann, H.: Transplantation und Vitalspeicherung. Bruns Beitr.z.klin.Chir. 135 (1926)
- Leonhardt, H., Mosler, A. u. Haug, H.: Experimenteller Beitrag zur Frage der lokalen Wirkung von Frischzellen im Unterschied zur Wirkung von gekochtem und gefrorenem Zellmaterial. Ärztl.Forschg. 10, I/442 (1956)
- Lexer, E. : Die freien Transplantationen. Neue deutsche Chirurgie, 2 Bde. Stuttgart 1919 u. 1924
- Maximow, A. : Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche Neubildung von Bindegewebe. Beitr.path.Anat., Suppl.5, 1902

- Maximow, A. : Bindegewebe und blutbildende Gewebe. In: Hdb. d. Mikroskop. Anat. des Menschen, hrsg. v. W. v. Möllendorff. Bd. II, Teil 1 Berlin.
- Medawar, F. B. : General problems of immunity, in: Preservation and transplantation of normal tissues. A. Ciba foundation Symposium, London 1954. Zit. n. Schäfer, Med. Diss. Erlangen 1956 .
- Morpurgo, D. : Über den Einfluß verschiedener äußerer Faktoren auf die Haftung von nicht autoplastischen Transplantationen. Verh. D. Path. Ges. 23, 1928
- Peré, Ambroise 1594, S. Lexer!
- Popp, E. : Lokale Veränderungen nach homoplastischer Injektion frischer und abgetöteter Herzwegewebefragmente in die Bauchwand von Meerschweinchen. Diss. Erlangen 1955
- Poronato, G. : Sulla possibilità di trapianti eterologhi di tessuti embrionari di mammiferi. Boll. Soc. ital. Biol. sper. 29, 1068 (1953) Ref.: Ber. wiss. Biol. 90, 321 (1954)
- Rohde, C. : Versuche zur Überwindung der Anheilungsschwierigkeiten homoplastischer Transplantate. Bruns Beitr. klin. Chir., 134 (1925)
- Sacerdote, G. : Innesti omoplastici di pelle in animali trattati con bleu Trypan. Arch. Sc. Med. 52 (1928)
- Schäfer, W. : Experimentelle Untersuchung: Über histologische Veränderungen von heteroplastisch transplantiertem Hodengewebe bei gemeinsamer Injektions- transplantation mit lymphatischem Gewebe. Diss. Erlangen 1956 .
- Scheiffarth, Fr. : Der gegenwärtige Stand der Allergieforschung. Ergebnisse d. Med. Grundlagenforschung 1, 443 (1956)
- Spemann, H. : Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung. Berlin 1936 .
- Stark, R. B. : Transplantation Bull. 1, 22 (1954)
- Wagenfeld, H. : Über die Bedeutung immunbiologischer Vorgänge für die Homotransplantation verschiedener Gewebsarten. Ärtzl. Forschg. H. 4, S. I/131 (1954).
- Woodruff M. F. A. u. Forman B. : Brit. J. exper. Path. 31, 306 (1950) Zit. n. Schäfer, Med. Diss. Erlangen 1956 .

Für die Überlassung des Themas meiner Dissertation und für die freundliche Beratung während der Arbeit möchte ich Herrn Dozenten Dr. H. Leonhardt sehr herzlich danken.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Professor Dr. K. Fr. Bauer, dem Direktor der Anatomie der Universität Erlangen, in dessen Institut ich die Experimente für meine Arbeit durchführen durfte.

Lebenslauf

Am 19. April 1935 wurde ich als zweite Tochter des Zahnarztes Dr. Karl Christian Ehwaldt und seiner Frau Johanna, geb. Fröhlich, in Erlangen geboren. Nach vier Volksschuljahren von 1941 - 1945 wechselte ich in das Gymnasium Fridericianum zu Erlangen über, das ich 1954 nach dem Abitur verließ.

Im Wintersemester 1954/55 schrieb ich mich als Studentin der Zahnmedizin an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg im Breisgau ein, wo ich nach drei vor-klinischen Semestern im April 1956 das Physikum bestand. Fünf klinische Semester verbrachte ich an der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen, wo ich mich der Zahn-ärztlichen Staatsprüfung unterzog und sie im Februar 1959 abschloß.

